

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

|       |   |         |             |
|-------|---|---------|-------------|
| 学位記番号 | 医博第 475号  | 学位授与年月日 | 平成19年 3月 8日 |
| 氏 名   | 藤 澤 朋 幸   |         |             |
| 論文題目  | Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis<br>(多発性筋炎と皮膚筋炎における間質性肺疾患の臨床像と予後の相違) |         |             |

博士(医学) 藤 澤 朋 幸

## 論文題目

Difference in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis

(多発性筋炎と皮膚筋炎における間質性肺疾患の臨床像と予後の相違)

## 論文の内容の要旨

### 〔はじめに〕

多発性筋炎(PM)および皮膚筋炎(DM)は、骨格筋の炎症・変性および再生を基本病変とし、肺をはじめ各種臓器を障害する全身性炎症性筋疾患である。両疾患には多くの臨床的類似性が見られる一方で、免疫病理学的相違も報告されている。PMは細胞障害性T細胞による筋障害などの細胞性免疫が主体と考えられているが、DMは補体活性化や毛細血管壁への膜障害性複合体の沈着など液性免疫の関与が示唆されている。

間質性肺疾患(ILD)は、PM、DMのいずれにおいても20～65%と高頻度にみられ重要な生命予後因子である。PM/DMに伴うILD(PM/DM-ILD)の検討の多くは両者を合わせたもので、それらを分けて比較検討した報告は見られない。PMとDMには先に述べた免疫病理学的相違が示唆されていることから、PM-ILDとDM-ILDの臨床像は異なる可能性がある。そこでPM-ILDとDM-ILDにおいて、臨床的特徴および予後に関して比較検討した。

### 〔患者ならびに方法〕

PM/DM診断基準に合致しILDを有する28症例(PM-ILD群16例、DM-ILD群12例)を対象とした。臨床記録をもとに臨床症状、検査所見を比較検討し、さらに胸部CT所見、肺組織所見、治療反応性、予後に関して検討した。肺組織所見は特発性間質性肺炎の組織型分類に基づき、通常型間質性肺炎(UIP)、非特異型間質性肺炎(NSIP)、基質化肺炎(BOOP)、急性肺障害(DAD)に分類した。

### 〔結果〕

両群間において、年齢、性別、臨床症状に違いは見られなかった。血清CPK値はPM-ILD群でDM-ILD群に比して有意に高値だった。動脈血酸素分圧、肺機能検査所見に差は見られなかった。胸部CT所見では両群ともに浸潤影、すりガラス影、牽引性気管支拡張、不整線状影が高頻度に認められた。気管支肺胞洗浄液(BAL)において、DM-ILD群でPM-ILD群に比してリンパ球分画と好酸球分画が有意に高値であった。10例(PM-ILD 5例、DM-ILD 5例)に外科的肺生検を、ILD増悪にて死亡したDM-ILD 3例に剖検を施行した。肺組織所見はNSIP 7例(PM-ILD 4例、DM-ILD 3例)、UIP 3例(PM-ILD 1例、DM-ILD 2例)だった。DADはDM-ILD 3例(全例剖検)に認められたが、PM-ILDでは見られなかった。PM-ILD群のうち6例(37.5%)はステロイド剤単独治療で奏功した。DM-ILD群ではステロイド単独で治療された症例は1例(8.3%)のみで、他の全例で免疫抑制剤が併用されていた(アザチオプリン8例、シクロフォスファミド8例、サイクロスポリン10例)。サイクロスポリンの早期併用は4例のステロイド不応性DM-ILDに有用であった。ILD増悪による死亡例はDM-ILD群 5例、PM-ILD群 1例で、DM-ILD群はPM-ILD群に比して有意に予後不良であった(5年生存率、55.6% vs 87.1%)。

## 〔考察〕

PM-ILDとDM-ILDにおける臨床像の相違を明らかにするため、両者の比較検討をおこなった。その結果、1)血清CPK値はDM-ILD群で有意に低値であり、BAL中リンパ球分画と好酸球分画はDM-ILD群で有意に高値であること、2)肺組織所見においてDADは予後不良に関連しておりDM-ILD群で多くみられること、3)ステロイド剤単独治療はDM-ILDに対して治療効果不十分であることが多く、早期のサイクロスポリン併用が有効である可能性があること、4)DM-ILDはPM-ILDに比して有意に予後不良であること、以上の4点を見いだした。

BALにおけるリンパ球分画と好酸球分画は、DM-ILD群でPM-ILD群に比して有意に高かった。特発性肺線維症においてBAL中の好酸球分画の上昇は予後不良因子になると報告されており、PM/DM-ILDにおいてもBAL所見の相違が両者の免疫病態や予後の違いに関与している可能性が考えられた。

血清CPK値に関しては、予後不良のPM/DM-ILD患者においてその増加が乏しいことや、DM-ILDはPM-ILDと比べてCPK値上昇を認める頻度が低いことが報告されている。今後の大規模な研究が必要であるものの、本研究においてCPK低値はDM-ILDの特徴の一つであることが示唆された。

PM/DM-ILDにおける肺組織所見はUIP、NSIP、BOOP、DADが示されているが、NSIPの頻度が最も高いと近年報告されている。本研究でもNSIPが最も高頻度に見られた。DADはILD増悪にて死亡した3症例に認められており、予後不良を示唆する所見と考えられた。PM-ILD群とDM-ILD群の比較では、前者においてNSIPが80%でDADは見られなかったが、後者で37.5%にDADが認められた。DM-ILD群でDADが高率に見られることがその予後不良に関与していると考えられた。

DM-ILD群はPM-ILD群に比して有意に予後不良であったが、予後を考える際には施行された治療を考慮する必要がある。本研究では、ステロイド剤単独治療例はPM-ILD群に比してDM-ILD群で少なく、DM-ILD群は免疫抑制剤を併用したより強力な治療が施行されているにもかかわらず、予後はPM-ILD群に比して不良だった。近年、ステロイド不応性のDM-ILDに対しサイクロスポリン併用の有用性を示した報告がみられるが、本研究においても早期からステロイド剤にサイクロスポリンを併用した症例では良好な治療経過を示しており、サイクロスポリン併用がDM-ILD治療に有効である可能性が示唆された。

## 〔結論〕

DM-ILDはPM-ILDに比してステロイド不応性で予後が悪い。よって、DM-ILDではサイクロスポリン併用を含めた強力な免疫抑制治療が考慮される必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

多発性筋炎(polymyositis; PM)および皮膚筋炎(dermatomyositis; DM)は骨格筋の炎症を基本病変とする自己免疫疾患である。PMではCD8陽性細胞が筋肉に浸潤し、細胞性免疫の変調が病態の基盤にあると考えられている。一方、DMでは血管壁にCD4陽性細胞が浸潤し、免疫複合体が沈着していることから、液性免疫の異常が想定されている。PM/DMは主要な予後決定因子である間質性肺疾患(interstitial lung disease; ILD)を高頻度に合併する。従来の報告では、ILDを併発したPM/DMの臨床像と予後との関連は一括して検討されてきた。しかし、PMとDMとは免疫的病態の面で異なっており、これらの点については、疾患を分けて比較すべきであろう。

申請者は本学第2内科に蓄積されたILDを併発したPM(PM-ILD)およびDM(DM-ILD)症例について、臨

床記録をもとに臨床像および予後を比較解析した。解析対象としたBohan & Peter診断基潤jに基づくprobable以上の症例は、PM-ILD16例、DM-ILD12例であった。ILDは通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia; UIP)、非特異型間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia; NSIP)、器質化肺炎(broncholitis obliterans organizing pneumonia; BOOP)、急性肺傷害(diffuse alveolar damage; DAD)の4タイプについて検討した。解析項目、解析方法は本研究の目的に沿うものであった。

申請者は以下4つの重要な結果を得た。

1. 気管支肺泡洗浄液(BAL)中の総細胞中の好酸球分画はDM-ILD群でPM-ILD群に比べて有意に高値であった。特発性肺線維腫症では、BAL中の好酸球増加は予後不良因子とされている。したがって、ILD合併PM/DMでも、好酸球分画値が予後に重要であることが考えられた。
2. DM-ILD群ではPM-ILD群に比べ血清CPK値が有意に低かった。予後不良のPM/DMでは本酵素の上昇傾向が弱いことが既に報告されている。
3. PM-ILD群ではNSIPが高頻度に見られ、DAD発症例はなかった。一方、DM-ILD群ではDADが約4割の患者に見られた。DADは極めて予後が悪く、高頻度にDADを合併することが予後不良と関連している。
4. 治療の面から見れば、コルチコステロイド単独治療群はPM-ILD群に多くみられ、DM-ILD群では免疫抑制薬を併用したより強力な治療が行われ、しかも生存率はPM-ILDより低かった。

これらの結果から申請者は、DM-ILD群はPM-ILD群に比して有意に予後不良であるという臨床的に極めて意義のある結論を得た。本研究はretrospectiveではあるが、ILD合併の面からPMとDMを分け、集積された症例を綿密にしかも医学的に妥当な方法で解析したものであり、得られた結論は臨床的に極めて説得力がある。また、ILDを併発したDMはPM-ILDに比して予後が悪いため、免疫抑制薬を併用したより強力な治療を考慮しつつ経過を見るという、臨床的にきわめて重要な点を示唆したことである。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) PM/DM発症に関連する要因について
- 2) 悪性腫瘍の合併について
- 3) 膠原病肺について
- 4) 特発性ILDの分類について
- 5) PM/DMとILD、特に発症に関する関連について
- 6) Bohan & Peter診断基潤jと厚生省診断基潤jについて
- 7) PM/DMにおける自己抗体のタイプとそれらの出現率について
- 8) 喫煙歴の有無とILDについて
- 9) 治療の方針、特に免疫抑制剤の投与量と投与タイミングについて
- 10) ILDと縦隔気腫について
- 11) PM/DMでBAL、肺生検をおこなう基潤jについて

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

|         |    |   |   |   |   |            |
|---------|----|---|---|---|---|------------|
| 論文審査担当者 | 主査 | 瀧 | 川 | 雅 | 浩 |            |
|         | 副査 | 梶 | 村 | 春 | 彦 | 副査 小 川 法 良 |